



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 43 02 051 A 1**

(51) Int. Cl. 5:

C 07 D 417/10

C 07 D 401/10

C 07 D 403/10

C 07 D 413/10

C 07 D 453/02

A 61 K 31/41

A 61 K 31/445

A 61 K 31/495

C 07 D 233/64

C 07 D 277/22

C 07 D 403/06

C 07 D 417/12

DE 43 02 051 A 1

// (C07D 417/10,285:12) C07D 277:42,211:18 (C07D 401/10,227:04)C07D 247:00,249:08 (C07D 403/10,233:64)
C07D 249:08 (C07D 413/10,271:10)C07D 211:18 (C07D 417/12,277:42)C07D 227:06,285:12 (C07D 417/06,277:28)
C07D 211:18 (C07D 417/14,295:16)C07D 211:18,247:00

(71) Anmelder:

Dr. Karl Thomaee GmbH, 88400 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Linz, Günter, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Mittelbiberach,
DE; Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 7951
Mittelbiberach, DE; Austel, Volkhard, Dipl.-Chem.
Dr., 7950 Biberach, DE; Pieper, Helmut, Dipl.-Chem.
Dr., 7950 Biberach, DE; Müller, Thomas, Dipl.-Chem.
Dr., 7950 Biberach, DE; Weisenberger, Johannes,
Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Guth, Brian, Dr.,
7951 Warthausen, DE

(54) 5-gliedrige Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft 5gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

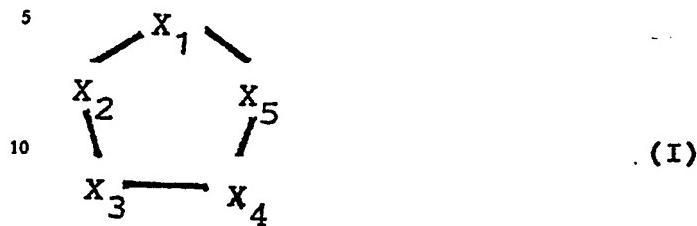
X₁ bis X₅ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, die Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 43 02 051 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

- 20 (i) mit der Maßgabe, daß der 5-gliedrige heterocyclische Ring keinen Pyrrolidin-, Pyrrolin-, Pyrrolidon- oder Pyrrolidinonring darstellt sowie mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und
 (ii) mit Ausnahme der Verbindungen 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2H-pyrazol-5-on und 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2H-pyrazol-5-on,

25 einer der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

A - B - C - N< ,

30 A - B - C - CH< oder

A - B - C - C< , in denen

35 A eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxy carbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe substituierte Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine unsubstituierte Methylengruppe durch die R_a-N<-Gruppe ersetzt ist, wobei

40 R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine

R₁-CO-O-(R₂CH)-O-CO-Gruppe,

45 in der

R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und

50 R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen, und zusätzlich in den so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in den so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine -CH₂-CH<-Einheit durch eine -CH=C<-Einheit und in den so gebildeten Piperazinyl- oder Homopiperazinylringen eine Methylengruppe, die benachbart zu dem Stickstoffatom in 4-Stellung steht, durch ein Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn

D eine durch eine R₃R₄N-CO-NR₅- oder R₆-SO₂-NR₃-Gruppe substituierte Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, in denen

R₃ bis R₅, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe und

R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylgruppe darstellen,

oder E eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R₃R₄N-, R₃O-CO-, R₆CO-NR₃-, R₆O-CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃- oder R₃R₄N-CO-NR₅-Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, in denen R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

65 eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine R_aNH-CH₂- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine durch eine R_aNH-Gruppe substituierte n-Alkylenbrücke mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen angefügt ist, wobei R_a jeweils wie vorstehend

erwähnt definiert ist,

B eine Bindung, eine Alkylgruppe, eine $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$, $-CONR_3-$, $-R_3NCO-$, $-CH_2NR_3-$, $-NR_3CH_2-$, $-SO_2NR_3-$ oder $-NR_3SO_2-$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,

5

C eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Chloratom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können, eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,3-Piperidinylen-, 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe oder auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt, ein zweiter der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

15

$R_bO-CO - E - D - N< ,$

$R_bO-CO - E - D - CH<$ oder

$R_bO-CO - E - D - C\backslash / ,$ in denen

20

D eine $-CO-NR_3-$, $-NR_3-CO-$, $-SO_2-NR_3-$ oder $-NR_3-SO_2-$ -Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ oder $R_3R_4N-CO-NR_5-$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylteil 1 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann,

30

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Chloratom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine oder zwei $-CH=N-$ -Gruppen jeweils durch eine $-CO-NR_3-$ -Gruppe, in der R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, ersetzt sein können und dann eines der Stickstoffatome statt an den Rest R_3 auch an den Rest E, sofern dieser keine Bindung darstellt und nicht über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom an den Rest D gebunden ist, oder an das im Ring befindliche Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 gebunden sein kann,

35

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

40

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei $>CH$ -Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

45

eine über den Rest W_1 mit dem im Ring befindlichen Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 verknüpfte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der W_1 eine NR_3 -Gruppe, in der R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_1 nicht direkt an ein Stickstoffatom des 5-gliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann,

45

E eine Bindung,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R_3R_4N- , R_3O-CO- , R_6CO-NR_3- , $R_6O-CO-NR_3-$, $R_6SO_2-NR_3-$ oder $R_3R_4N-CO-NR_5-$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

50

eine über den Rest W_2 mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W_2 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, $-NR_3-$, $-(R_6CO)N-$, $-(R_6SO_2)N-$, $-CONR_3-$ oder $-NR_3CO-$ -Gruppe darstellt, in denen R_3 und R_6 wie vorstehend definiert sind und wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_2 nicht direkt an ein Stickstoffatom des Restes D gebunden ist, und

55

R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder eine $R_1-CO-O-(R_2CH)-$ -Gruppe, in der R_1 und R_2 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

55

ein dritter der Reste X_1 bis X_5 ein Schwefelatom,

60

$HN<, R_6N<, R_7C\backslash / -$ oder $(R_7)_2C<-$ Gruppe

65

oder ein N-Atom, wobei R_6 wie eingangs definiert ist und R_7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Phenyl-, Alkoxy-, R_3R_4N- , R_3O-CO- oder R_3R_4N-CO- -Gruppe darstellt, wobei R_3 und R_4 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

ein vierter der Reste X_1 bis X_5 ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

$R_7C\backslash-C\backslash-$ -Gruppe,

5 in der R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder auch eine Carbonylgruppe, wenn diese nicht zwischen zwei Stickstoffatomen steht,
ein fünfter der Reste X_1 bis X_5 ein Stickstoffatom, eine

10 $R_7C\backslash-C\backslash-$ -oder $(R_7)_2C\backslash-$ -Gruppe,

wobei R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X_1 bis X_5 zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,

15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

Unter die vorstehend erwähnte allgemeine Formel I fallen somit beispielsweise die entsprechend substituierten Furan-, Tetrahydrofuran-, 2,3-Dihydro-furan-, 2,5-Dihydro-furan-, Thiophen-, 2,3-Dihydro-thiophen-, 2,5-Dihydro-thiophen-, Tetrahydrothiophen-, 1,2-Dithiolan-, 1,3-Dithiolan-, Pyrrol-, Indol-, Isoindol-, 2,3-Dihydro-indol-, 2,3-Dihydro-isoindol-, 2-Indolon-, Imidazol-, 4,5-Dihydro-imidazol-, Tetrahydroimidazol-, Benzimidazolin-, Pyrazol-, 2H-Pyrazol-5-on-, 4,5-Dihydro-pyrazol-, 1,5-Dihydro-pyrazol-, Indazol-, 2,3-Dihydro-indazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxazolin-, Oxazolidin-, Thiazol-, Isothiazol-, Thiazolin-, Thiazolidin-, 1,3,4-Oxadiazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, 1,2,3-Triazol-, 1,2,4-Triazol- und Tetrazolderivate.

20 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
einer der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

A - B - C - N< ,

30 A - B - C - CH< oder

A - B - C - C\ , in denen

35 A eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy- oder Alkoxy carbonylgruppe substituierte Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine unsubstituierte Methylengruppe durch die $R_a-N <-$ -Gruppe ersetzt ist, wobei
R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxy carbonylgruppe, eine Cycloalkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine $R_1-CO-O-(R_2CH)-O-CO$ -Gruppe, in der

40 R₁ eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
und zusätzlich in den so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in den so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine

45 -CH₂-CH<-Einheit durch eine -CH=C<-Einheit ersetzt sein kann,
eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn
D eine durch eine $R_3R_4N-CO-NR_5$ - oder $R_6-SO_2-NR_3$ -Gruppe substituierte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in denen

50 R₃ bis R₅, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe und

R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylgruppe darstellen,
oder E eine durch eine R_3R_4N -, R_6CO-NR_3 -, $R_6SO_2-NR_3$ -, $R_3R_4N-CO-NR_5$ -, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in denen R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

55 eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine R_aNH-CH_2 - oder $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist,
oder eine Phenylgruppe, an die über die Positionen 3 und 4 eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke angefügt ist,
wobei die n-Propylen- und n-Butylenbrücke durch eine R_aNH -Gruppe substituiert ist und R_a jeweils wie vorstehend erwähnt definiert ist,

B eine Bindung, eine -CH₂-CH₂- , -OCH₂- , -CH₂O- , -CONR₃- , -R₃NCO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,

C eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

65 eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,
eine 1,4-Cyclohexenyl-, 1,4-Piperidinyl- oder 1,4-Piperazinylengruppe oder
auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,

DE 43 02 051 A1

ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

R_bO-CO - E - D - N< ,
 R_bO-CO - E - D - CH< oder
 R_bO-CO - E - D - C<, in denen

5

D eine -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R₃R₄N-, R₆CO-NR₃, R₆O-CO-NR₃, R₆SO₂-NR₃- oder R₃4N-CO-NR₅-Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylene Teil 1 bis 5 Kohlenstoffatome und der Alkenylenteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann,

10

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,

15

eine Cyclohexylenengruppe, in der eine oder zwei >CH-Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

20

eine über den Rest W₁ mit dem im Ring befindlichen Atom des jeweiligen Restes X₁ bis X₅ verknüpfte Alkylenengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in der W₁ eine NR₃-Gruppe, in der R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W₁ nicht direkt an ein Stickstoffatom des 5-gliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann, E eine Bindung,

25

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R₃R₄N-, R₆CO-NR₃, R₆O-CO-NR₃, R₆SO₂-NR₃- oder R₃R₄N-CO-NR₅-Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylenengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

30

eine über den Rest W₂ mit dem Rest D verknüpfte Alkylenengruppe, in der W₂ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -NR₃-, -(R₆CO)N- oder -(R₆SO₂)N-Gruppe darstellt, in denen R₃ und R₆ wie vorstehend definiert sind und wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W₂ nicht direkt an ein Stickstoffatom des Restes D gebunden ist, und

R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine R₁-CO-O-(R₂CH)-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie vorstehend erwähnt definiert sind, ein dritter der Reste X₁ bis X₅ eine

35

HN<, R₆N<, R₇C<-oder (R₇)₂C<-Gruppe

40

oder ein N-Atom, wobei R₆ wie eingangs definiert ist und R₇ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe darstellt,

ein vierter der Reste X₁ bis X₅ ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

45

R₇C<-Gruppe,

in der R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 ein fünfter der Reste X₁ bis X₅ ein Stickstoffatom, eine

50

R₇C<-oder (R₇)₂C<-Gruppe,

55

wobei R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X₁ bis X₅ zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,
 insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen
 einer der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

60

A - B - C - N< oder
 A - B - C - C<, in denen

65

A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch 1 bis 4 Methylgruppen, durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituierte 1,3-Pyrrolidinyl-, 1,3-Piperidyl- oder 1,4-Piperidylgruppe, wo-

bei die vorstehend erwähnten Azabicyclen in 1-Stellung durch den Rest R₈ substituiert sind und R₈ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,

5 eine 1,4-Piperazinyl- oder 3,4-Dehydro-1,4-piperidylgruppe, die jeweils in 1-Stellung durch den Rest R₈ substituiert sind und R₈ wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn D eine durch eine R₆-SO₂-NR₃-Gruppe substituierte Ethylengruppe; in der R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen,

10 oder E eine durch eine Amino-, R₆CO-NR₃, R₆SO₂-NR₃- oder Hydroxygruppe substituierte Ethylengruppe, in denen R₃ und R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R₄ und R₅, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten, darstellen,

15 eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine R₈NH-C(=NH)-Gruppe substituiert ist, B eine Bindung, eine -CH₂-CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONR₃-, -R₃NCO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,

20 C eine Phenylengruppe, die durch ein Chloratom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein kann, eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylengruppe oder auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt, ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

R_bO-CO - E - D - N< oder
25 R_bO-CO - E - D - C<, in denen

D eine -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
30 eine Phenylengruppe, die durch ein Chloratom oder eine Methylgruppe substituiert sein kann, eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder eine über eine -NR₃-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist, mit dem im Ring befindlichen Atom des jeweiligen Restes X₁ bis X₅ verknüpfte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
35 E eine Bindung, eine gegebenenfalls durch eine R₆CO-NR₃- oder R₆SO₂-NR₃-Gruppe substituierte Ethylengruppe, wobei R₃ und R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder eine -O-CH₂- oder -NR₃-CH₂-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist, darstellt, und R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen,
40 ein dritter der Reste X₁ bis X₅ eine

HN<, R₆N<, R₇C<-Gruppe

45 oder ein N-Atom, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R₇ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,
ein vierter der Reste X₁ bis X₅ ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

50 R₇C<-Gruppe,

in der R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
55 ein fünfter der Reste X₁ bis X₅ ein Stickstoffatom oder eine

R₇C<-Gruppe,

60 wobei R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X₁ bis X₅ zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
65 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel sind jedoch diejenigen, in denen einer der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

A - B - C - N< oder

A - B - C - C<, in denen

A eine in 1-Stellung durch den Rest R_a substituierte 4-Piperidylgruppe, wobei
R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
oder auch, wenn

D eine durch eine R₆-SO₂-NR₃-Gruppe substituierte Ethylengruppe, in der
R₃ ein Wasserstoffatom und

R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,
eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine NH₂-C(=NH)-Gruppe substituiert ist,

B eine Bindung, eine -CH₂-CH₂- oder -CH₂O-Gruppe,

C eine Phenylengruppe oder auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,
ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

5

R_bO-CO - E - D - N< oder

R_bO-CO - E - D - C<, in denen

15

20

D eine -CO-NH-Gruppe, eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylengruppe oder eine
1,4-Cyclohexylengruppe,

E eine Bindung oder eine Ethylengruppe und

R_b ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
ein dritter der Reste X₁ bis X₅ eine

25

R₆N<- oder R₇C<-Gruppe

30

oder ein N-Atom, wobei R₆ eine Phenylgruppe und R₇ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe
darstellen,

ein vierter der Reste X₁ bis X₅ ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

35

R₇C<-Gruppe,

in der R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

40

ein fünfter der Reste X₁ bis X₅ ein Stickstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen:

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien folgende genannt:

(i) 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol,

45

(ii) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol,

(iii) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-imidazol und

(iv) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-imidazol

50

sowie deren Salze.

Erfundungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine

55

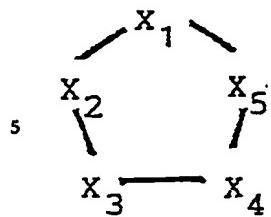
R_bO-CO-E-D-CH<- oder R_bO-CO-E-D-C<-Gruppe

darstellt:

60

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

65



(II)

10 in der
X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine

15 HO-CO-CH<- oder HO-CO-C<- Gruppe

darstellt, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

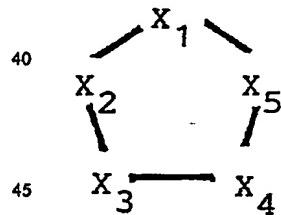
20 R_bO - CO - E - HNR₃ (III)

in der

R₃, R_b und E wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, 2-[¹H]-Benzotriazolyl]-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-Salzen, N,N'-Thionyldiimidazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, gegebenenfalls in Gegenwart von Dimethylaminopyridin oder 1-Hydroxy-benzotriazol und/oder einer Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -10 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

35 b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom darstellt:
Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(IV)

45 in der
X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R_a eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxy carbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse.

55 Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoff-säure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Essigsäure/Salzsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Wasser/Tetrahydrofuran, Ether/Dioxan oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

60 Bei der sauren Hydrolyse können je nach den angewandten Bedingungen auch andere in einer Verbindung der Formel IV gegebenenfalls vorhandene hydrolytisch abspaltbare Gruppen wie Alkoxy carbonyl- oder Phenylalkoxy carbonylgruppen gleichzeitig abgespalten werden.

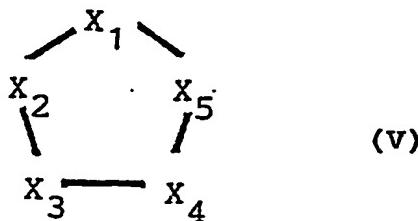
65 Bedeutet beispielsweise R_a die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ether/Dioxan oder Ether/Dioxan/Methanol vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und

60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Bedeutet beispielsweise R_a die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig vorhandene C=C-Doppelbindungen zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Wasserstoffatom darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Carboxygruppe wie die Trimethylsilyl-, Methoxybenzyl-, 2,4-Dimethoxybenzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse.

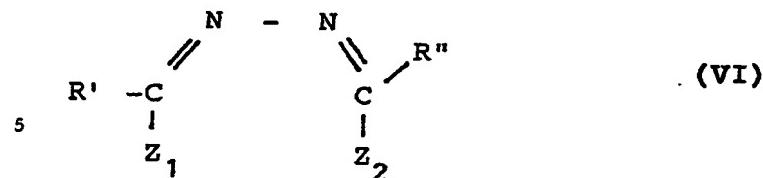
Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Essigsäure/Salzsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei der sauren Hydrolyse können je nach den angewandten Bedingungen auch andere in einer Verbindung der Formel V gegebenenfalls vorhandene hydrolytisch abspaltbare Gruppen wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe gleichzeitig abgespalten werden.

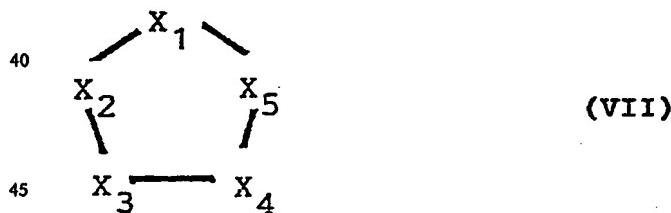
Bedeutet beispielsweise R_b die tert. Butylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Bedeutet beispielsweise R_b die Benzylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylamino- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig vorhandene C=C-Doppelbindungen zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

d) Zur Herstellung von 1,3,4-Oxadiazol-, 1,2,4-Triazol- und 1,3,4-Thiadiazolderivaten der allgemeinen Formel I: Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



- 10 in der
Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, gegebenenfalls durch R₆ substituierte
Aminogruppen, Hydroxy-, Alkoxy-, Mercapto- oder Alkylmercaptogruppen, einer der Reste R' oder R'' eine
A—B—C-Gruppe und der andere der Reste R' oder R'' eine R_bO—CO—E—D-Gruppe darstellen, und erfor-
derlichenfalls anschließende Alkylierung.
- 15 Die Umsetzung wird zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dichlor-
benzol oder Pyridin bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei
Temperaturen zwischen 20 und 180°C, durchgeführt.
Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel VI Z₁ und Z₂ jeweils eine Hydroxygruppe, so wird zur
Herstellung eines 1,3,4-Oxadiazolderivates die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehen-
den Mittels wie Thionylchlorid,
- 20 zur Herstellung eines 1,3,4-Thiadiazolderivates die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines schwefelein-
führenden Reagenz wie 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid und
zur Herstellung eines 1,3,4-Triazolderivates die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines halogeneinführen-
den Mittels wie Phosphortrichlorid und in Gegenwart von Anilin durchgeführt.
- 25 Zur Herstellung der übrigen 1,2,4-Triazolderivaten wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der
einer der Reste Z₁ oder Z₂ eine Hydroxygruppe und der andere der Reste Z₁ oder Z₂ eine Aminogruppe
darstellt, cyclisiert und erforderlichenfalls anschließend alkyliert.
Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetra-
hydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie
30 Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie
N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei
Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C,
durchgeführt.
- e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in
35 4-Stellung durch eine R₄NH—C(=NH)-Gruppe substituiert ist:
Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch
50 eine Z₃—C(=NH)-Gruppe substituiert ist, wobei Z₃ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-,
Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die
Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe oder eine Aminogruppe darstellt, mit einem Amin
der allgemeinen Formel

55 R_a'—NH₂ (VIII)

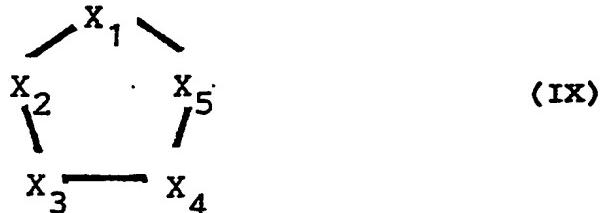
- in der
R_a' ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.
Die Umsetzung wird zweckmäßigerverweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser,
60 Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei
Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einem entsprechenden freien Amin oder mit einem entsprechenden
Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.
Eine Verbindung der allgemeinen Formel VII erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechen-
den Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylal-
65 kohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines entsprechenden Alkoholats wie
Natriummethylat oder Natriumethylat oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkylo-
xoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran
oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und

20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



10

in der
 X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine Cyanogruppe substituiert ist, mit Hydroxylamin und anschließender Reduktion des so erhaltenen Amidoxims.

20

Die Umsetzung mit Hydroxylamin wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie z. B. Natriumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C entweder mit freiem Hydroxylamin oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise dem Hydrochlorid durchgeführt.

25

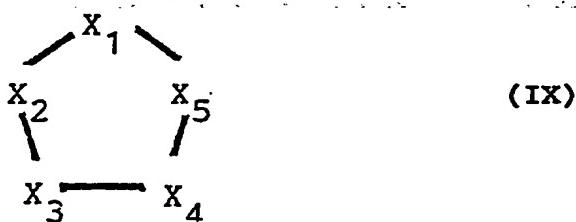
Die nachfolgende Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol-Ammoniak, Methanol/Wasser/Ammoniak, Methanol/Salzsäure, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

30

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

35



40

in der
 X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine Cyanogruppe substituiert ist, mit einem entsprechenden Alkylchloroaluminiumamid.

45

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Benzol oder Toluol, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 20 und 80°C durchgeführt und der so erhaltene Aluminiumkomplex anschließend hydrolytisch zersetzt, vorzugsweise mit Hilfe einer Aufschämmung von Kieselgel in Chloroform (siehe R. S. Garipati, Tetrahedron Letters 31, 1969 (1990)).

50

h) Zur Herstellung von 1,3-Thiazolen und Imidazolen der allgemeinen Formel I:
 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

55

$R' - CO - CH_2 - Z_4$ (X)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

60

$R'' - CU - NH_2$ (XI)

in denen

einer der Reste R' oder R'' eine A-B-C-Gruppe und
 der andere der Reste R' oder R'' eine $R_bO-CO-E-D$ -Gruppe,

65

Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor-, Brom- oder Jodatom und
 U ein Schwefelatom oder eine Iminogruppe darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol

gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist und B eine —CH₂O—Gruppe darstellt:

5 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

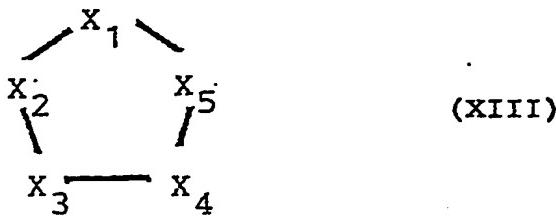


in der

10 A mit der Maßgabe wie eingangs definiert ist, daß R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist, und

Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxygruppe, ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

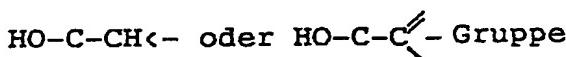
15



25 in der

X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste X₁ bis X₅ eine

30



darstellt, wobei C wie eingangs definiert ist, oder mit deren Alkali- oder Erdalkalimetallsalzen wie dem Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Magnesium- oder Calciumsalzen.

35

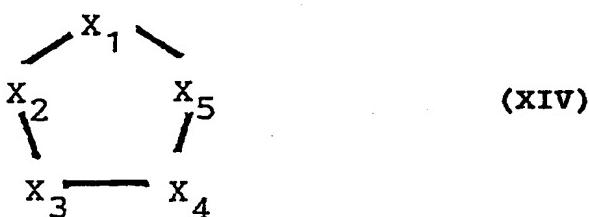
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Aceton, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid in Gegenwart einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid oder Kaliumtert.butylat oder in Gegenwart tertiärer organischer Basen wie N-Ethyl-diisopropylamin, welche gegebenenfalls auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators wie Polyethylenglykol-750-monomethylether an Polystyrol oder Hexadecyl-trimethylammoniumchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 160°C, durchgeführt.

40

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste X₁ bis X₅ eine A—B—C—N<- oder R_bO—CO—E—D—N<-Gruppe darstellt:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

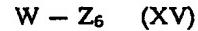
45



55 in der

X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Reste X₁ bis X₅ eine Iminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

60



in der

W eine A—B—C- oder R_bO—CO—E—D-Gruppe, wobei A bis D wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z₆ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. eine Methansulfonyloxygruppe, ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

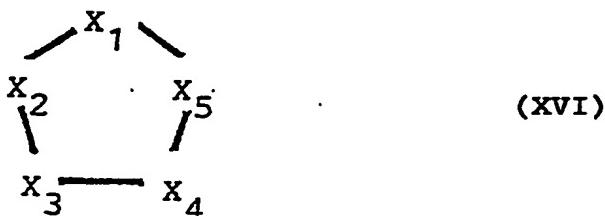
65

Die Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkalia-

mids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b eine R₁-CO-O-(R₂CH)-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt:

Veresterung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R_b ein Wasserstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₇ - R_b (XVII)

in der
R_b' eine R₁-CO-O-(R₂CH)-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt und
Z₇ eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellen.

Die Veresterung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Methylchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Pyridin, Toluol oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels wie Chlorwasserstoff, konz. Schwefelsäure, Thionylchlorid, Chlorameisensäureethylester, Carbonyldiimidazol oder N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid oder dessen Isoharnstoffestern, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupferchlorid, durch Umesterung, z. B. mit einem entsprechenden Kohlensäurediester, oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels, durchgeführt.

Bedeutet Z₇ eine nukleophile Austrittsgruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem Alkalialz einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperatu-

ren zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetraakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wäßrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und chirale Verbindungen in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihren aktivierten Derivaten oder Alkoholen, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Mentyloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XV).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen 5-gliedrigen Heterocyclen der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen. Hierbei stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a eine der eingangs erwähnten Oxy carbonylreste und/oder R_b eine der eingangs erwähnten Esterreste darstellen, Prodrugs dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Kompetitive Bindung ³H-BIBU 52/Testsubstanz an Humanthrombozyten

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ³H-BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3-³H-4-biphenyl]], den literaturbekannten Liganden ¹²⁵I-Fibrinogen ersetzt, (siehe deutsche Patentanmeldung P 42 14 245.8 der gleichen Anmelderin vom 30. 04. 1992, internes Zeichen: Case 5/1093-FL) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ³H-BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert

(Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei $170 \times g$ zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1 : 10 verdünnt. 750 μl werden mit 50 μl physiologischer Kochsalzlösung, 100 μl Testsubstanzlösung, 50 μl ^{14}C -Sucrose (3.700 Bq) und 50 μl 3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 μl BIBU 52 (Endkonzentration: 30 μM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei $10\,000 \times g$ zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 μl hiervom werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 μl 0,2N NaOH gelöst, 450 μl werden mit 2 ml Szintillator und 25 μl 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der 3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Konzentration wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München. Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei $37^\circ C$ inkubiert.

Aus den Konzentrations-Wirkungskurven wird die EC₅₀ berechnet, die die Konzentration beschreibt, bei der die Änderung der "optical density" halbmaximal gehemmt ist.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Kompetitive Bin- dung 3H -BIBU 52/ Testsubstanz an Humanthrombozyten IC_{50} [nM]	Hemmung der Plätt- chenaggregation EC_{50} [nM]
2	24000,0	3000
2(3)	550,0	380
3	400,0	880
3(1)	6800,0	4400
3(3)	1,6	40
5	510,0	320
5(3)	11,0	100

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise bei intravenöser Gabe von 30 mg/kg an jeweils 3 Mäusen der Verbindungen der Beispiele 5 und 5(3) keine Tiere gestorben waren.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Additionssalze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovaskulären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose, der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch

DE 43 02 051 A1

erworbenen Störungen der Interaktion von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminale Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

- 5 Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die i.v.- oder p.o.-Dosis zwischen 0,1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α-Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktiverter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

20 Beispiel I

4-(4-Piperidyl)-benzoësäure-hydrochlorid

- 25 Zu einer Lösung von 63,0 g 1-Acetyl-4-phenyl-piperidin in 1000 ml Methylenechlorid tropft man unter gutem Rühren bei -10 bis -20°C 157,4 g Oxalychlorid. Anschließend gibt man 46,7 g Aluminiumchlorid zu. Man führt 1 Stunde bei -10°C und gibt weitere 82,7 g Aluminiumchlorid zu. Nach weiteren 2 Stunden wird das Kühlbad entfernt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig in ca. 4 l Eiswasser eingerührt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird unter kräftigem Rühren in 2,5 l 2N Natronlauge gelöst. Zur dunklen wäßrigen Lösung gibt man Eis und säuert mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 2 l 6N Salzsäure 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wird mit wenig Wasser verrieben und abgesaugt.
35 Ausbeute: 40,5 g (54% der Theorie),
Schmelzpunkt: > 300°C
R_f-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

40 Beispiel II

4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoësäure

- Zu 16,4 g Natriumhydroxid in 300 ml Wasser gibt man vorsichtig 47,5 g 4-(4-Piperidyl)-benzoësäure-hydrochlorid. Die Suspension wird mit 500 ml Dioxan und 250 ml Wasser verdünnt. Anschließend werden 54,6 g Pyrokohlsäure-di-tert.butylester portionsweise zugegeben. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck teilweise eingedampft. Der Niederschlag und das verbleibende wäßrige Filtrat werden vereinigt und mit 1 l Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird mit gesättigter Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 2 gebracht und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das kristalline Rohprodukt wird mit wenig Essigester verrieben, abgesaugt und getrocknet.
50 Ausbeute: 54,0 g (90% der Theorie),
Schmelzpunkt: 172–174°C
R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 4 : 1)

55 Beispiel III

4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoësäure-hydrazid

- 60 Zu einer Lösung von 21,3 g 4-[1-(tert. Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoësäure in 150 ml Dimethylformamid gibt man bei -10°C 9,6 g 1-Hydroxy-(1H)-benzotriazol und 17,4 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid. Man röhrt 15 Minuten bei -10°C, entfernt das Kühlbad und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Diese Reaktionslösung tropft man anschließend zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 50 ml 80%igem Hydrazinhydrat in 150 ml Dimethylformamid. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur und saugt den Niederschlag ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt. Zum Rückstand gibt man Wasser und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird mit Essigester/Cyclohexan (4 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhält 18,5 g eines kristallinen

DE 43 02 051 A1

Feststoffs, welcher mit Essigester verrieben und anschließend abgesaugt wird.
 Ausbeute: 12,7 g (57% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 151–154°C
 Rf-Wert: 0,26 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 4 : 1)

5

Beispiel IV

N-(4-(1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl)-benzoyl)-N'-(methoxycarbonyl)-carbonyl]-hydrazin

Zu einer Lösung von 3,2 g 4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoësäure-hydrazid und 1,7 g Ethyldiisopropylamin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man unter Kühlung im Eibad eine Lösung von 1,3 g Oxalsäure-monomethylester-chlorid in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat unter verminderter Druck ein. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und einmal mit 0,5 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft. Das Rohprodukt wird mit Essigester/Cyclohexan (4 : 1) über Kieselgel chromatographiert.

10

Ausbeute: 3,5 g (86% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 105–108°C
 Rf-Wert: 0,27 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 4 : 1)

15

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

20

(1) N-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-(4-(methoxycarbonyl)-butyl)-carbonyl]-hydrazin

Es wird Adipinsäure-monomethylester-chlorid eingesetzt.

25

Schmelzpunkt: 150–153°C

Rf-Wert: 0,26 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 4 : 1)

(2) N-[4-[4-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-(cis-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl)-carbonyl]-hydrazin

Es wird cis-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexancarbonsäurechlorid eingesetzt.

30

Rf-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(3) N-[4-[4-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-(trans-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl)-carbonyl]-hydrazin Es wird ein cis/trans-Gemisch aus 4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexancarbonsäure-chlorid eingesetzt. Das trans-Produkt fällt aus der organischen Phase aus.

35

Schmelzpunkt: 198–201°C

Rf-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

Beispiel V

2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-methoxycarbonyl-1,3,4-thiadiazol

40

Eine Lösung von 3,32 g N-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-(methoxycarbonyl)-carbonyl]-hydrazin und 3,64 g 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphoran-2,4-disulfid (Lawessons Reagenz) in 60 ml Tetrahydrofuran wird 30 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mit Essigester/Cyclohexan (2 : 1) über Kieselgel chromatographiert.

45

Ausbeute: 2,75 g (83% der Theorie),

Schmelzpunkt: 143–146°C

Rf-Wert: 0,59 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1 : 1)

50

Beispiel VI

2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-carboxy-1,3,4-thiadiazol

55

Eine Lösung von 2,7 g 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-methoxycarbonyl-1,3,4-thiadiazol und 1,1 g Lithiumhydroxid-hydrat in 50 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Wasser wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1N Salzsäure neutralisiert (pH 6,3).

55

Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand mit wenig Wasser verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 2,25 g (87% der Theorie),

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

60

Beispiel VII

4-[2-Amino-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1-(6-(4-cyan-phenyl)-3-pyridazinyl)-imidazol-dihydrochlorid

65

Zu einer Suspension von 1,55 g einer 55%igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid tropft man unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C eine Lösung von 9,6 g N-α-tert.Butyloxycarbonyl-L-histidin-methylester in 100 ml trockenem Dimethylformamid. Man röhrt 30 Minuten bei 0°C und tropft anschließend eine Lösung von 7,6 g 3-Chlor-6-(4-cyan-phenyl)-pyridazin in 400 ml trockenem Dimethyl-

DE 43 02 051 A1

formamid zu. Man führt 2 Stunden bei 0°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird auf eine Eis/Kochsalzlösung gegossen und die wäßrige Phase dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylchlorid/Methanol (20 : 1) über Kieselgel chromatographiert.

5 Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das so erhaltene Rohprodukt (11,0 g) in 500 ml Dioxan gelöst. Man gibt 150 ml mit Chlorwasserstoff gesättigten Ether zu und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Der Feststoff wird in einer Mischung aus 750 ml Dioxan, 750 ml Methanol und 250 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und mit Dioxan gewaschen (Ausbeute 4,4 g). Durch Einengen der Mutterlauge auf ca. 100 ml und Absaugen des Niederschlags werden weitere 4,7 g Produkt erhalten.

10 Gesamtausbeute: 9,1 g (61% der Theorie), Schmelzpunkt: Sinterung ab 220°C
R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

Beispiel VIII

15 4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1-[6-(4-cyan-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazol

Zu einer Lösung von 4,2 g 4-[2-Amino-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1-[6-(4-cyan-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazol-dihydrochlorid und 4,5 g Ethyldiisopropylamin in 150 ml Methylchlorid tropft man bei 0°C eine Lösung von 2,0 g n-Butansulfonylchlorid in 20 ml Dimethylformamid. Man führt 2 Tage bei Raumtemperatur und saugt anschließend den Niederschlag ab. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit wenig Methanol verrieben und abgesaugt.

20 Ausbeute: 0,85 g (18% der Theorie), R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

Beispiel IX

30 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(2-cyano-ethyl)-piperidin

Eine Suspension von 4,61 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[2-(methansulfonyl)-ethyl]-piperidin, 10,5 g Kaliumcyanid und einer Spatelspitze Natriumiodid in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von einigen ml Dimethylformamid wird 7 Stunden auf 70°C erwärmt.

35 Zur abgekühlten Suspension gibt man Eiswasser und 3 ml 2N Natronlauge und extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit tert.Butyl-methyl-ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Eiswasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgedampft.

Ausbeute: 3,1 g (86% der Theorie), gelbliches Öl

40 R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Cyclohexan/Eisessigester = 1 : 1)

Beispiel X

1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[2-(aminothiocarbonyl)-ethyl]-piperidin

45 Durch eine Lösung von 3,0 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(2-cyano-ethyl)-piperidin in 15 ml Pyridin und 1,15 ml Triethylamin leitet man bei einer Temperatur von -5 bis 0°C für einige Minuten Schwefelwasserstoff. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird während 3 Stunden Stickstoff durch die Reaktionslösung geleitet. Man gießt die Lösung in 150 ml Eis/Wasser-Gemisch und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit tert.Butyl-methyl-ether. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander zweimal mit Wasser, einmal mit 2N Citronensäurelösung, einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Man erhält ein gelbes Öl, welches mit wenig Cyclohexan verrührt wird. Nach Zugabe von Petrolether wird im Eis/Wasser-Bad abgekühlt und das ausgefallene farblose Kristallisiert abgesaugt.

55 Ausbeute: 550 mg (16% der Theorie), Schmelzpunkt: 148–154°C, R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Eisessigester = 1 : 1)

Analog Beispiel X wird folgende Verbindung erhalten:

60 (1) 4-(Benzylxy)-benzoësäure-thioamid
Man gießt die Reaktionslösung in Wasser und saugt den Niederschlag ab. Der Feststoff wird in Essigester gelöst und die Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung unter verminderterem Druck fällt das Produkt aus.

65 Schmelzpunkt: 172–174°C
R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylchlorid/Essigester = 9 : 1)

DE 43 02 051 A1

Beispiel XI

3-[4-(2-Chlor-acetyl)-phenyl]-propionsäure-ethylester

Zu 56,0 g Aluminiumtrichlorid in 150 ml Dichlorethan tropft man bei 0°C eine Lösung von 23,7 g Chloracetylchlorid. Anschließend tropft man 35,6 g 3-Phenyl-propionsäure-ethylester zu, wobei die Temperatur zwischen -5 und 5°C gehalten wird. Man führt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktions-Suspension gießt man in ein Gemisch aus Eis und 30 ml konzentrierte Salzsäure, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft, mit Petrolether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 44,2 g (87% der Theorie),

R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Cyclohexan/Eissigester = 1 : 1)

5

10

15

Beispiel XII

2-[4-(Benzylxy)-phenyl]-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1,3-thiazol

Eine Lösung von 14,0 g 4-(Benzylxy)-benzoësäure-thioamid und 12,0 g 4-Brom-3-oxo-butan-carbonsäure-methylester in 1000 ml Methanol wird 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und verdünnter Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird einmal mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttet, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 15,0 g (74% der Theorie),

Schmelzpunkt: 80°C

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 19 : 1)

20

25

30

Beispiel XIII

4-(2-Carboxy-ethyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-thiazol

35

40

Eine Lösung von 8,0 g 2-[4-(Benzylxy)-phenyl]-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1,3-thiazol in 200 ml Eisessig und 40 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol wird in Gegenwart von 4,0 g 10% Palladium auf Kohle 1,5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester zum Sieden erhitzt, abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 5,4 g (96% der Theorie),

Schmelzpunkt: 224–226°C

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 9 : 1 : 1 : 0,6)

45

Beispiel XIV

2-(4-Hydroxy-phenyl)-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1,3-thiazol

50

55

Eine Lösung von 5,0 g 4-(2-(Carboxy-ethyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-thiazol in 100 ml Methanol und 10 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in ca. 100 ml Wasser auf dem Dampfbad erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 4,2 g (79% der Theorie),

Schmelzpunkt 103–105°C

R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1)

Beispiel XV

4-(4-[2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl)-2-methyl-imidazol

60

65

Eine Suspension von 5,1 g 3-[4-(2-Chlor-acetyl)-phenyl]-propionsäure-ethylester, 2,3 g Acetamidin-hydrochlorid und 4,7 g Natriumcarbonat in 20 ml wasserfreiem Ethanol wird 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester (3 : 7) über Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe II chromatographiert.

Ausbeute: 900 mg (17% der Theorie)

R_f-Wert: 0,23 (AloxN; Essigester/Cyclohexan = 7 : 3)

Beispiel 1

2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-1,3,4-thiadiazol

5 Eine Lösung von 2,0 g 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-carboxy-1,3,4-thiadiazol, 1,77 g
2-[(1H)-Benzotriazol-1-yl]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, 0,72 g β -Alaninmethylester-hydrochlorid,
0,75 g 1-Hydroxy-(1H)-benzotriazol und 1,4 g N-Methyl-morpholin in 50 ml Dimethylformamid wird 5 Stunden
10 bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Zum Rückstand gibt
man Wasser und extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat
getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol (9 : 1) über Kieselgel chromatographiert und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene
Produkt mit Essigester verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 1,5 g (62% der Theorie),

15 Schmelzpunkt: 176 – 178°C,

R_f-Wert: 0,76 (Kieselgel; Eisessigester/Cyclohexan = 4 : 1)

Beispiel 2

20 2-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Eine Lösung von 1,4 g 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-aminocarbonyl]-1,3,4-thiadiazol in 40 ml Dioxan und 40 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Ether gewaschen.

25 Ausbeute: 1,05 g (85% der Theorie),

Schmelzpunkt: 250 – 255°C,

Massenspektrum: M⁺ = 374

30 R_f-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-(4-(Methoxycarbonyl)-butyl]-5-(4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 360

R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

35 (2) 2-[cis-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Der Reaktionslösung wird mit Chlorwasserstoff gesättigtes Methanol zugesetzt. Nach einer Stunde Röhren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft.

Massenspektrum: M⁺ = 385

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

40 (3) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Die Umsetzung wird in einem 1 : 1 : 1-Gemisch aus Dioxan, mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ether und mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol durchgeführt. Nach drei Stunden Röhren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Massenspektrum: M⁺ = 385

45 R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

(4) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-4-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-imidazol-dihydrochlorid

(5) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-4-[3,4-dehydro-4-piperidyl]-phenyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(6) 2-[3-(Methoxycarbonyl)-propyl]-amino]-4-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3-thiazol-dihydrochlorid

(7) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(1-piperazinyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-dihydrochlorid

(8) 4-[4-[2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(9) 4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochlorid

(10) 4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochlorid

(11) 4-[4-[2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-methyl-1-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochloridhydrat

55 Die Umsetzung wird mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol durchgeführt

R_f-Wert: 0,48 (Reversed Phase; RP8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber. x 1,95 HCl x H₂O:

C 57,82, H 7,70, N 9,15, Cl 14,95

Gef.:

60 C 57,62, H 7,68, N 9,16, Cl 15,07

(12) 2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1-methyl-4-[(3-pyrrolidinyl)-oxymethyl]-imidazol-dihydrochlorid

(13) 4-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-2-[N-[(4-piperidyl)-carbonyl]-N-methyl-amino]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(14) 2-[4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-4-[(4-piperidyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(15) 2-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-4-[4-[N-[(4-piperidyl)-carbonyl]-N-methyl-amino]-phenyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(16) 2-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-5-[2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-5-pyrimidinyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

DE 43 02 051 A1

(17) 4-[2-(Methoxycarbonyl)-ethyl]-2-[4-[(4-piperidyl)-methoxy]-phenyl]-1,3-thiazol-dihydrochlorid-dihydrat

Die Umsetzung wird in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol durchgeführt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit tert.Butyl-methyl-ether gewaschen.

Schmelzpunkt: 95–98°C

5

R_f-Wert: 0,28 (Reversed Phase; RP8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

(18) 4-[4-[(Methoxycarbonyl)-methoxy]-phenyl]-2-[4-[(4-piperidyl)-ethyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

Beispiel 3

10

2-[(2-Carboxyethyl)-aminocarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Eine Suspension von 550 mg 2-[(2-(Methoxycarbonyl)-ethyl)-aminocarbonyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid in 100 ml 6N Salzsäure wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von weiteren 500 ml 6N Salzsäure wird eine weitere Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit wenig Wasser verrieben und abgesaugt.

15

Ausbeute: 480 mg (91% der Theorie),

Massenspektrum: M⁺ = 360

R_f-Wert: 0,06 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

20

(1) 2-(4-Carboxybutyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol

Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

Massenspektrum: M⁺ = 329

25

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2 : 1 : 0,25)

(2) 2-(cis-4-Carboxycyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Schmelzpunkt: > 310°C

Massenspektrum: M⁺ = 371

R_f-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

(3) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-imidazol-hydrochlorid

30

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 472

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2 : 1 : 0,25)

(4) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-1,3-thiazol

Das Produkt des Beispiels 9 wird in 3N Salzsäure eine Stunde auf dem Dampfbad erwärmt.

35

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 168°C

R_f-Wert: 0,38 (Reversed Phase RP8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

(5) 2-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-4-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-imidazol-dihydrochlorid

(6) 2-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-1-methyl-4-[4-(1-methyl-4-piperidyl)-phenyl]-imidazol-dihydrochlorid

40

(7) 2-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-1-methyl-4-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-imidazol-dihydrochlorid

(8) 2-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-4-[4-(3,4-dehydro-4-piperidyl)-phenyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(9) 2-[(3-Carboxypropyl)-amino]-4-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3-thiazol-dihydrochlorid

(10) 2-(trans-4-Carboxycyclohexyl)-5-[4-(1-piperazinyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-dihydrochlorid

(11) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochlorid

(12) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochlorid

45

(13) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-methyl-1-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-imidazol-dihydrochlorid-hydrat

R_f-Wert: 0,64 (Reversed Phase; RP8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

Ber. x 1,95 HCl x 0,6 H₂O:

C 56,77, H 7,37, N 9,84, Cl 16,40

Gef.:

50

C 56,77, H 7,13, N 9,93, Cl 16,34

(14) 2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-1-methyl-4-[(3-pyrrolidinyl)-oxymethyl]-imidazol-dihydrochlorid

(15) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-FN-[(4-piperidyl)-carbonyl]-N-methyl-amino]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(16) 2-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-4-[(4-piperidyl)-aminocarbonyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(17) 2-(2-Carboxy-ethyl)-4-[4-N-[(4-piperidyl)-carbonyl]-N-methyl-amino]-phenyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

55

(18) 2-(2-Carboxy-ethyl)-5-[2-[2-(4-piperidyl)-ethyl]-5-pyrimidinyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

(19) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-6-pyridazinyl]-3-[2-carboxy-2-(phenylsulfonylamino)-ethyl]-indol-hydrochlorid

(20) 2-(4-Amidino-phenyl)-4-[4-[2-(acetylarnino)-2-carboxyethyl]-phenyl]-5-methyl-1,3-thiazol-hydrochlorid

(21) 4-(4-Amidino-phenyl)-2-[4-[2-(methansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-phenyl]-1-methyl-imidazol-hydrochlorid

60

(22) 4-(2-Carboxy-ethyl)-2-[4-[(4-piperidyl)-methoxy]-phenyl]-1,3-thiazol-dihydrochlorid-hydrat

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 225°C

R_f-Wert: 0,36 (Reversed Phase, RP8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6 : 4)

65

(23) 4-[4-(Carboxymethoxy)-phenyl]-2-(2-(4-piperidyl)-ethyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

(24) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-phenyl]-2-[2-(4-pyridyl)-ethyl]-1,3-thiazol-hydrochlorid

DE 43 02 051 A1

(25) 4-[4-(2-Carboxy-ethyl)-cyclohexyl]-1-[2-(4-chinuclidinyl)-ethyl]-2-methyl-imidazol-dihydrochlorid

Beispiel 4

5 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-[4-(methoxycarbonyl)-butyl]-1,3,4-thiadiazol

Eine Lösung von 2,4 g N-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-[[4-(methoxycarbonyl)-butyl]-carbonyl]-hydrazin und 2,1 g 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid (Lawesson's Reagenz) in 40 ml Tetrahydrofuran wird 30 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wird anschlie-

10 Bend unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,4 g (quantitativ),

Schmelzpunkt: 111—113°C,

Massenspektrum: M⁺ = 459

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1 : 1)

15 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-[cis-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-1,3,4-thia-

diazol

Schmelzpunkt: 130—132°C

20 Massenspektrum: M⁺ = 485

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 1 : 1)

(2) 2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-phenyl]-5-(trans-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-1,3,4-thia-

diazol

Schmelzpunkt 180—182°C

25 R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

(3) 2-[4-[4-(tert.Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-phenyl]-5-[trans-4-(methoxycarbonyl)-cyclohex-

yl]-1,3,4-thiadiazol

Beispiel 5

30 2-(4-Carboxy-butyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Eine Lösung von 1,0 g 2-[4-(Methoxycarbonyl)-butyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid und 0,22 g Lithiumhydroxid-hydrat in 30 ml Tetrahydrofuran und 24 ml Wasser wird 60 Minuten bei Raumtem-

35 peratur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1N Salzsäure angesäuert. Überschüssiges Tetrahydrofuran wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,80 g (83% der Theorie),

Massenspektrum: M⁺ = 345

R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

40 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-(4-Carboxy-cyclohexyl)-4-phenyl-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,2,4-triazol

Nach dem Ansäuern wird das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

45 Massenspektrum: M⁺ = 430

R_f-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

(2) 3-(4-Carboxy-butyl)-4-phenyl-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,2,4-triazol

Nach dem Ansäuern wird das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

50 Massenspektrum: M⁺ = 404

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 2 : 1 : 0,25)

(3) 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid

Massenspektrum: M⁺ = 371

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

(4) 2-(4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol

Nach dem Ansäuern wird das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck abgedampft und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

55 Massenspektrum: M⁺ = 355

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

(5) 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiazol-hydrochlorid

60 (6) 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-4-[4-(4-cyano-4-piperidyl)-phenyl]-1-methyl-imidazol-dihydrochlorid

Beispiel 6

65 2-[4-(Methoxycarbonyl)-butyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol

Eine Lösung von 2,0 g N-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-[[4-(methoxycarbonyl)-butyl]-carbonyl]-hydrazin und 0,3 ml Pyridin in 18 ml Thionylchlorid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

DE 43 02 051 A1

Anschließend wird 45 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Überschüssiges Thionylchlorid wird unter verminderter Druck abgedampft, der Rückstand mit Toluol versetzt und das Lösungsmittel wieder unter verminderter Druck abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,24 g (15% der Theorie),

Massenspektrum: $M^+ = 343$

5

R_f-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8 : 1 : 0,1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 2-[4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol

Massenspektrum: $M^+ = 369$

10

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9 : 1)

Beispiel 7

3-[4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-4-phenyl-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,2,4-triazol

15

Zu einer Lösung von 785 mg Anilin in 5 ml 1,2-Dichlorbenzol gibt man 220 mg Phosphortrichlorid und erwärmt kurzzeitig auf 60°C. Anschließend gibt man 700 mg N-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-benzoyl]-N'-[[cis-4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-carbonyl]-hydrazin zu und erwärmt 2,5 Stunden zum Rückfluß. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abgedampft. Zum Rückstand gibt man Wasser und soviel 1N Natronlauge, bis die Lösung alkalisch reagiert. Die wäßrige Phase wird einmal mit Methylenechlorid und einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter verminderter Druck abgedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 550 mg (86% der Theorie),

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 445$

25

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-[4-(Methoxycarbonyl)-butyl]-4-phenyl-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,2,4-triazol

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

30

Beispiel 8

1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-imidazol

35

In eine Lösung von 700 mg 4-[2-(n-Butansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1-[6-(4-cyan-phenyl)-3-pyridazinyl]-imidazol in 250 ml wasserfreiem Methanol leitet man bei 0°C unter Rühren eine Stunde Chlorwasserstoff ein. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck bei einer Badtemperatur von 30°C abgedampft. Der Rückstand wird in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zugabe von 3 g Ammoniumcarbonat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wasserfreiem Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird unter verminderter Druck eingedampft und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 250 mg (34% der Theorie),

Schmelzpunkt: 227 – 229°C

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 486$

40

R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[3-[4-Amidino-phenyl]-6-pyridazinyl]-3-[2-(methoxycarbonyl)-2-(phenylsulfonylamino)-ethyl]-indol

45

(2) 4-[4-[2-(Acetylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-(4-amidino-phenyl)-5-methyl-1,3-thiazol

(3) 4-[4-Amidino-phenyl]-1-methyl-2-[4-[2-(methansulfonylamino)-2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-imidazol

50

Beispiel 9

2-[2-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-ethyl]-4-[4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-1,3-thiazol

55

Eine Lösung von 550 mg 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(2-thioamido-ethyl)-piperidin und 530 mg 3-[4-(2-Chlor-acetyl)-phenyl]-propionsäure-ethylester in 30 ml Methanol wird 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur tropft man anschließend 500 mg Ethyldiisopropylamin und eine Lösung von 500 mg Pyrokohlensäure-di-tert.butylester in Ether zu. Man röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel unter verminderter Druck. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 300 mg (32% der Theorie),

R_f-Wert: 0,26 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 8 : 2)

60

Beispiel 10

2-[4-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-methoxy]-phenyl]-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-1,3-thiazol

65

DE 43 02 051 A1

Zu einer Lösung von 4,09 g 2-(4-Hydroxy-phenyl)-4-[2-(methoxycarbonyl-ethyl]-1,3-thiazol in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid gibt man 1,7 g Kalium-tert.butylat und röhrt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Man gibt 4,5 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(mesyloxymethyl)-piperidin zu und erwärmt 24 Stunden auf 60°C. Nach 5 der Zugabe von weiteren 0,9 g Kaliumtert.butylat und 2,2 g 1-(tert.Butyloxy-carbonyl)-4-(mesyl-oxymethyl)-piperidin wird 2 Tage bei 60°C weitergerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgedampft und der verbleibende Rückstand über Kieselgel chromatographiert.
Ausbeute: 4,3 (68% der Theorie),
Schmelzpunkt: 75—77°C
R_f-Wert: 0,70 (Kieselgel; Methylenechlorid/Essigester = 4 : 1)

10 Beispiel 11

1-[2-[1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidyl]-ethyl]-4-[4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-methyl-imidazol
15 Eine Suspension von 820 mg 4-[4-[2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl]-phenyl]-2-methyl-imidazol und 140 mg 55%iges Natriumhydrid in Mineralöl in 5 ml Dimethylformamid wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 980 mg 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[2-(methansulfonyloxy)-ethyl]-piperidin zu und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Nach dem Neutralisieren der wäßrigen Phase mit 2N Zitronensäure wird die 20 wäßrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigerphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester (1:1) über Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe III chromatographiert.
Ausbeute: 650 mg (43% der Theorie),
R_f-Wert: 0,29 (Aluminiumoxid N; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

25 Beispiel 12

2-[trans-4-(Isopropoxy carbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid
30 Eine Suspension von 200 mg 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid in 650 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem, wasserfreiem Isopropanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit wenig Isopropanol verrieben und abgesaugt.
Ausbeute: 180 mg (82% der Theorie),
35 Schmelzpunkt: 295—300°C (Zers.)
R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 4 : 1 : 0,25)

Beispiel 13

40 Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung

45	Wirkstoff	2,5 mg
	Mannitol	50,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 1,0 ml

Herstellung:

50 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14

55 Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung

60	Wirkstoff	35,0 mg
	Mannitol	100,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung

65 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

DE 43 02 051 A1

Beispiel 15

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

5

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

10

Herstellung

15

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepräßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkurve. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 16

20

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

25

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

30

Herstellung

35

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepräßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkurve.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 17

40

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

45

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

50

Herstellung

55

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

60

65

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	430,0 mg

10

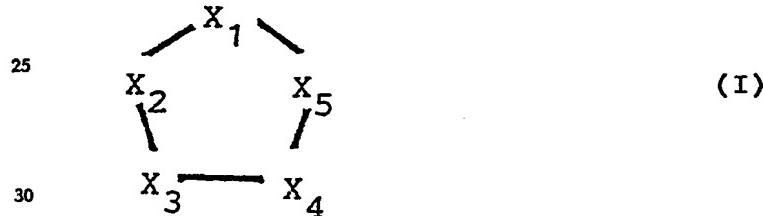
Herstellung

15 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

20 Patentansprüche

1. 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

- 35 (i) mit der Maßgabe, daß der 5-gliedrige heterocyclische Ring keinen Pyrrolidin-, Pyrrolin-, Pyrrolinon- oder Pyrrolidonring darstellt sowie mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und
(ii) mit Ausnahme der Verbindungen 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-amino-2-carboxy-ethyl)-phenyl]-2H-pyrazol-5-on und 3-(4-Amidino-phenyl)-1-[4-(2-amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl]-2H-pyrazol-5-on,

einer der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

40

 $A - B - C - N <$, $A - B - C - CH <$ oder

45

 $A - B - C - C <$, in denen50 A eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe substituierte Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine unsubstituierte Methylengruppe durch die R_a-N<-Gruppe ersetzt ist, wobei55 R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine

55

R₁-CO-O-(R₂CH)-O-CO-Gruppe,

60

in der R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und

65

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen, und zusätzlich in den so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in den so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine -CH₂-CH<-Einheit durch eine -CH=C<-Einheit und in den so gebildeten Piperazinyl- oder Homopiperazinylringen eine Methylengruppe, die benachbart zu dem Stickstoffatom in 4-Stellung steht, durch ein Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn
 D eine durch eine $R_3R_4N-CO-NR_5$ - oder $R_6-SO_2-NR_3$ -Gruppe substituierte Alkylen- oder Alkenylen-
 gruppe mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, in denen
 R_3 bis R_5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe und

5

R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylgruppe darstellen,
 oder E eine durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -,
 $R_6SO_2-NR_3$ - oder $R_3R_4N-CO-NR_5$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, in denen R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

10

eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine R_aNH-CH_2 - oder $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine durch eine R_aNH -Gruppe substituierte n-Alkylenbrücke mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen angefügt ist, wobei R_a jeweils wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15

B eine Bindung, eine Alkylgruppe, eine $-OCH_2$ -, $-CH_2O$ -, $-SCH_2$ -, $-CH_2S$ -, $-CONR_3$ -, $-R_3NCO$ -,
 $-CH_2NR_3$ -, $-NR_3CH_2$ -, $-SO_2NR_3$ - oder $-NR_3SO_2$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,

20

C eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Chloratom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,3-Piperidinylen-, 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe oder auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,
 ein zweiter der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

25

$R_bO-CO - E - D - N<$,

30

$R_bO-CO - E - D - CH<$ oder

$R_bO-CO - E - D - C\backslash /$, in denen

D eine $-CO-NR_3$ -, $-NR_3-CO$ -, $-SO_2-NR_3$ - oder $-NR_3-SO_2$ -Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - oder $R_3R_4N-CO-NR_5$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylene Teil 1 bis 8 Kohlenstoffatome und der Alkenylene Teil 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen mono- oder disubstituiert sein kann,

40

eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinyl- oder Triazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Chloratom, durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich eine oder zwei $-CH=N$ -Gruppen jeweils durch eine $-CO-NR_3$ -Gruppe, in der R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, ersetzt sein können und dann eines der Stickstoffatome statt an den Rest R_3 auch an den Rest E, sofern dieser keine Bindung darstellt und nicht über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom an den Rest D gebunden ist, oder an das im Ring befindliche Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 gebunden sein kann,

45

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom und zusätzlich eine zum Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

50

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituierte Cycloalkylengruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, in der eine oder zwei $>CH$ -Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich jeweils eine oder zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, oder

55

eine über den Rest W_1 mit dem im Ring befindlichen Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 verknüpfte Alkenylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der W_1 eine NR_3 -Gruppe, in der R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_1 nicht direkt an ein Stickstoffatom des 5-gliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann,

60

E eine Bindung,
 eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfenyl-, R_3R_4N -, R_3O-CO -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - oder $R_3R_4N-CO-NR_5$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylene Teil 1 bis 5 Kohlenstoffatome und der Alkenylene Teil 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

65

eine über den Rest W_2 mit dem Rest D verknüpfte Alkenylengruppe, in der W_2 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, $-NR_3$ -, $-(R_6CO)N$ -, $-(R_6SO_2)N$ -, $-CONR_3$ - oder $-NR_3CO$ -Gruppe darstellt, in denen R_3 und R_6 wie vorstehend definiert sind und wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_2 nicht direkt an ein Stickstoffatom des Restes D gebunden ist, und

R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder eine R₁-CO-O-(R₂CH)-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
ein dritter der Reste X₁ bis X₅ ein Schwefelatom,

HN<, R₆N<, R₇C<- oder (R₇)₂C<- Gruppe

oder ein N-Atom, wobei R₆ wie eingangs definiert ist und R₇ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenylalkyl-, Phenyl-, Alkoxy-, R₃R₄N-, R₃O-CO- oder R₃R₄N-CO-Gruppe darstellt, wobei R₃ und R₄ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
ein vierter der Reste X₁ bis X₅ ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

R₇C<-Gruppe,

in der R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder auch eine Carbonylgruppe, wenn diese nicht zwischen zwei Stickstoffatomen steht,
ein fünfter der Reste X₁ bis X₅ ein Stickstoffatom, eine

R₇C<- oder (R₇)₂C<- Gruppe,

wobei R₇ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X₁ bis X₃ zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,
deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
2,5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
einer der Reste X₁ bis X₅ eine Gruppe der Formeln

A - B - C - N< ,

A - B - C - CH< oder

A - B - C - C<, in denen

A eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Alkylgruppen, durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Carboxy- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine unsubstituierte Methylengruppe durch die R_a-N<-Gruppe ersetzt ist, wobei
R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe, eine Cycloalkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine

R₁-CO-O-(R₂CH)-O-CO-Gruppe,

in der

R₁ eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,
und zusätzlich in den so gebildeten 6- oder 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom oder in den so gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Azacycloalkylgruppen eine -CH₂-CH<-Einheit durch eine -CH=C<-Einheit ersetzt sein kann,

eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn

D eine durch eine R₃R₄N-CO-NR₅- oder R₆-SO₂-NR₃-Gruppe substituierte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in denen

R₃ bis R₆, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe und

R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylgruppe darstellen,
oder E eine durch eine R₃R₄N-, R₆CO-NR₃-, R₆SO₂-NR₃, R₃R₄N-CO-NR₅-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, in denen R₃ bis R₆ wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

DE 43 02 051 A1

eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine R_8NH-C_2- oder $R_8NH-C(=NH)-$ -Gruppe substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, an die über die Positionen 3 und 4 eine n-Propylen- oder n-Butylenbrücke angefügt ist, wobei die n-Propylen- und n-Butylenbrücke durch eine R_8NH -Gruppe substituiert ist und R_8 jeweils wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 B eine Bindung, eine $-CH_2-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CONR_3-$, $-R_3NCO$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,
 C eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,
 eine 1,4-Cyclohexylen-, 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylengruppe oder
 auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,
 ein zweiter der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

$R_bO-CO - E - D - N<$,
 $R_bO-CO - E - D - CH<$ oder
 $R_bO-CO - E - D - C\backslash /$, in denen

D eine $-CO-NR_3-$ oder $-NR_3-CO$ -Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R_3R_4N -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - oder $R_3R_4N-CO-NR_5$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppe, in denen jeweils der Alkylene Teil 1 bis 5 Kohlenstoffatome und der Alkenyle Teil 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann,
 eine Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann,
 eine Cyclohexylenengruppe, in der eine oder zwei $>CH$ -Einheiten je durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, wobei zusätzlich eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder
 eine über den Rest W_1 mit dem im Ring befindlichen Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 verknüpfte Alkylenengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in der W_1 eine NR_3 -Gruppe, in der R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_1 nicht direkt an ein Stickstoffatom des 5-gliedrigen Heterocyclus gebunden sein kann,
 E eine Bindung,
 eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, R_3R_4N -, R_6CO-NR_3 -, $R_6O-CO-NR_3$ -, $R_6SO_2-NR_3$ - oder $R_3R_4N-CO-NR_5$ -Gruppe substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylenengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei R_3 bis R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder
 eine über den Rest W_2 mit dem Rest D verknüpfte Alkylenengruppe, in der W_2 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine $-NR_3$ -, $-(R_6CO)N$ - oder $-(R_6SO_2)N$ -Gruppe darstellt, in denen R_3 und R_6 wie vorstehend definiert sind und wobei ein Sauerstoff- oder Schwefelatom des Restes W_2 nicht direkt an ein Stickstoffatom des Restes D gebunden ist, und
 R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -Gruppe, in der R_1 und R_2 wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 ein dritter der Reste X_1 bis X_5 eine

$HN<$, $R_6N<$, $R_7C\backslash /$ -oder $(R_7)_2C<-$ -Gruppe

oder ein N-Atom, wobei R_6 wie eingangs definiert ist und R_7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe darstellt,
 ein vierter der Reste X_1 bis X_5 ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

$R_7C\backslash /$ -Gruppe,

in der R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 ein fünfter der Reste X_1 bis X_5 ein Stickstoffatom, eine

$R_7C\backslash-$ oder $(R_7)_2C\backslash-$ -Gruppe,

5 wobei R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X_1 bis X_5 zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze,
3,5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
einer der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

10 A - B - C - N< oder
A - B - C \backslash , in denen

15 A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch 1 bis 4 Methylgruppen, durch eine Hydroxy-, Methoxy-,
Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituierte 1,3-Pyrrolidinyl-, 1,3-Piperidyl- oder 1,4-Piperidylgruppe,
wobei die vorstehend erwähnten Azabicyclen in 1-Stellung durch den Rest R_8 substituiert sind und
20 R_8 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine Alkoxy carbonylgruppe mit insge-
sam 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
eine 1,4-Piperazinyl- oder 3,4-Dehydro-1,4-piperidylgruppe, die jeweils in 1-Stellung durch den Rest R_8
substituiert sind und R_8 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
eine Pyridyl- oder Chinuclidinylgruppe oder auch, wenn
D eine durch eine $R_6-SO_2-NR_3$ -Gruppe substituierte Ethylengruppe, in der
25 R_3 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe und
 R_6 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe darstellen,
oder E eine durch eine Amino-, R_6CO-NR_3 -, $R_6SO_2-NR_3$ - oder Hydroxygruppe substituierte Ethylen-
gruppe, in denen R_3 und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind und
30 R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder
Ethylgruppe bedeuten, darstellen,
eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_8NH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist,
B eine Bindung, eine $-CH_2-CH_2$ -, $-OCH_2$ -, $-CH_2O$ -, $-CONR_3$ -, $-R_3NCO$ -Gruppe, wobei R_3 wie
vorstehend erwähnt definiert ist und ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom des Restes B nicht direkt mit einem
Stickstoffatom des Restes A oder des 5-gliedrigen Heterocyclus verbunden ist,
35 C eine Phenylengruppe, die durch ein Chloratom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,
eine Pyridinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylengruppe oder
auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,
ein zweiter der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

40 $R_bO-CO-E-D-N<$ oder
 $R_bO-CO-E-D-C\backslash$, in denen

45 D eine $-CO-NR_3$ - oder $-NR_3-CO$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder eine
geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
eine Phenylengruppe, die durch ein Chloratom oder eine Methylgruppe substituiert sein kann,
eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder
50 eine über eine $-NR_3$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, mit dem im Ring befindlichen
Atom des jeweiligen Restes X_1 bis X_5 verknüpfte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
E eine Bindung,
eine gegebenenfalls durch eine R_6CO-NR_3 - oder $R_6SO_2-NR_3$ -Gruppe substituierte Ethylengruppe, wo-
bei R_3 und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder
55 eine $-O-CH_2$ - oder $-NR_3-CH_2$ -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist, darstellt, und
 R_b ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 5
oder 6 Kohlenstoffatomen,
ein dritter der Reste X_1 bis X_5 eine

60 HN<, $R_6N<$, $R_7C\backslash-$ -Gruppe

oder ein N-Atom, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist und R_7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-
oder Ethylgruppe darstellen,
65 ein vierter der Reste X_1 bis X ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

$R_7C\backslash$ -Gruppe,

in der R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
ein fünfter der Reste X_1 bis X_5 ein Stickstoffatom oder eine

5

 $R_7C\backslash$ -Gruppe,

10

wobei R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
oder auch zwei benachbarte Reste der Reste X_1 bis X_5 zusammen eine o-Phenylengruppe bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.
4.5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
einer der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

15

A - B - C - N< oder

A - B - C - C\ , in denen

20

A eine in 1-Stellung durch den Rest R_a substituierte 4-Piperidylgruppe, wobei
 R_a ein Wasserstoffatom oder eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen dar-
stellt,
oder auch, wenn
D eine durch eine $R_6-SO_2-NR_3$ -Gruppe substituierte Ethylengruppe, in der
 R_3 ein Wasserstoffatom und
R₆ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,
eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch eine $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist,
B eine Bindung, eine $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2O-$ Gruppe,
C eine Phenylengruppe oder auch eine Bindung, wenn B keine Bindung darstellt,
ein zweiter der Reste X_1 bis X_5 eine Gruppe der Formeln

25

 $R_bO-CO - E - D - N<$ oder $R_bO-CO - E - D - C\backslash$, in denen

35

D eine $-CO-NH$ -Gruppe, eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylengruppe oder
eine 1,4-Cyclohexylengruppe,
E eine Bindung oder eine Ethylengruppe und
 R_b ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
ein dritter der Reste X_1 bis X_5 eine $R_6N<$ oder

40

45

 $R_6N<- oder R_7C\backslash$ -Gruppe

oder ein N-Atom, wobei R_6 eine Phenylgruppe und R_7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe
darstellen,
ein vierter der Reste X_1 bis X_5 ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder eine

50

 $R_7C\backslash$ -Gruppe,

55

in der R_7 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
ein fünfter der Reste X_1 bis X_5 ein Stickstoffatom bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

60

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (i) 2-(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol,
- (ii) 2-[trans-4-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-5-[4-(4-piperidyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol,
- (iii) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-carboxy-ethyl]-imidazol und
- (iv) 1-[6-(4-Amidino-phenyl)-3-pyridazinyl]-4-[2-(n-butansulfonylamino)-2-(methoxycarbo-
nylethyl)-ethyl]-imidazol

65

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis

5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Additionssalz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der 5-gliedrigen Heterocyclen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

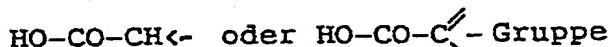
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine



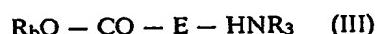
20 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß ein zweiter der Reste X₁ bis X₅ eine



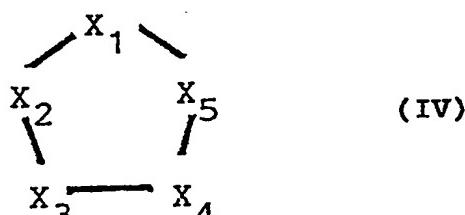
40 darstellt, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃, R_b und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, umgesetzt wird oder

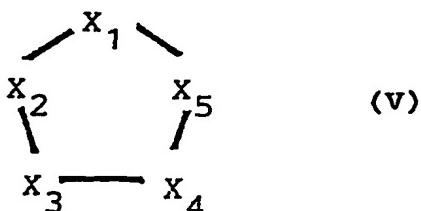
b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom darstellt, ein Schutzrest von
einer Verbindung der allgemeinen Formel



55 in der

X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß R_a eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxy carbonylgruppe mit insgesamt 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse abgespalten wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Wasserstoffatom darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

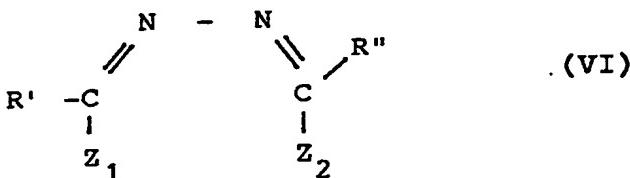
10

in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Carboxygruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse abgespalten wird oder

15

d) zur Herstellung von 1,3,4-Oxadiazol-, 1,2,4-Triazol- und 1,3,4-Thiadiazolderivaten der allgemeinen Formel I, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



20

25

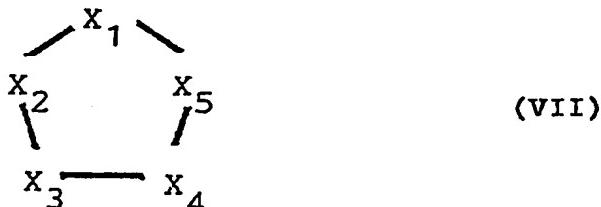
in der

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, gegebenenfalls durch R_6 substituierte Aminogruppen, Hydroxy-, Alkoxy-, Mercapto- oder Alkylmercaptogruppen, einer der Reste R' oder R'' eine A-B-C-Gruppe und der andere der Reste R' oder R'' eine $R_bO-CO-E-D$ -Gruppe darstellen, cyclisiert und erforderlichenfalls eine so erhaltene Verbindung alkyliert wird oder

30

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

35



40

45

in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine $Z_3-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist, wobei Z_3 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio-, Aralkylthio- oder Aminogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

50

$R_a' - NH_2$ (VIII)

55

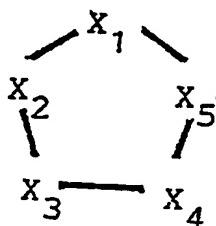
in der

R_a' ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt wird oder

60

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

65



(IX)

10

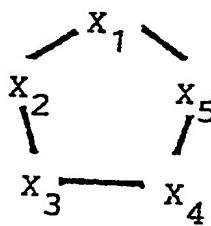
in der

X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine Cyanogruppe substituiert ist, mit Hydroxylamin umgesetzt und anschließend ein so erhaltenes Amidoxim reduziert wird oder

15

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20



(IX)

25

in der

X₁ bis X₅ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß A eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Stellung durch eine Cyanogruppe substituiert ist, mit einem entsprechenden Alkylchloroaluminiumamid umgesetzt wird oder

35

h) zur Herstellung von 1,3-Thiazolen und Imidazolen der allgemeinen Formel I, eine Verbindung der allgemeinen Formel

R' - CO - CH₂ - Z₄ (X)

40

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

45

R'' - CU - NH₂ (XI)

in denen

einer der Reste R' oder R'' eine A-B-C-Gruppe und der andere der Reste R' oder R'' eine R_bO-CO-E-D-Gruppe,

Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe und

U ein Schwefelatom oder eine Iminogruppe darstellen, umgesetzt wird oder

50

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist und B eine -CH₂O-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

A - CH₂ - Z₅ (XII)

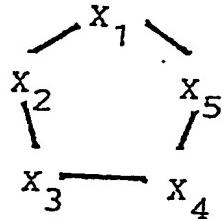
55

in der

A mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, daß R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, und

Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

60



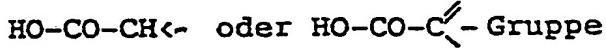
(XIII)

65

in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß einer der Reste X_1 bis X_5 eine

5

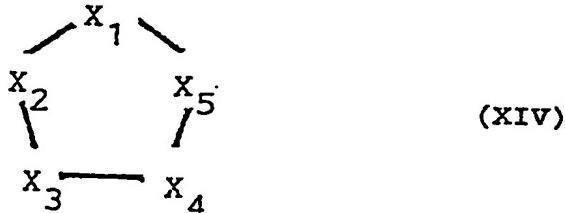


darstellt, wobei C wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, oder mit deren Alkali- oder Erdalkalimetallsalzen umgesetzt wird oder

10

j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste X_1 bis X_5 eine $A-B-C-N<-$ oder $R_bO-CO-E-D-N<-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

15

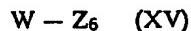


20

in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß einer der Reste X_1 bis X_5 eine Iminogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



30

in der

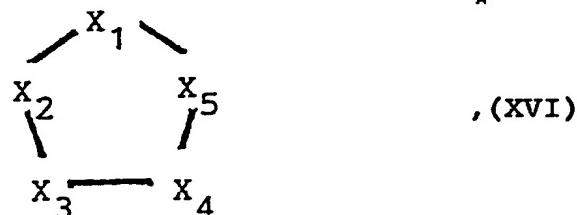
W eine $A-B-C$ - oder $R_bO-CO-E-D$ -Gruppe, wobei A bis D wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, und

35

Z_6 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, alkyliert wird oder

k) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b eine $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -Gruppe, in der R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

40

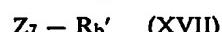


45

in der

X_1 bis X_5 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß R_b ein Wasserstoffatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

50



55

in der

R_b eine $R_1-CO-O-(R_2CH)$ -Gruppe, in der R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil darstellt und

60

Z_7 eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, verestert wird und erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

65

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -